



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 480 258 A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 91116492.9

51 Int. Cl.⁵: **C07D 213/82**, C07D 213/80,
A61K 31/455, A61K 31/44,
C07D 401/12

22 Anmeldetag: 27.09.91

30 Priorität: 10.10.90 DE 4032147

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.04.92 Patentblatt 92/16

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **BAYER AG**

W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

72 Erfinder: **Bonse, Gerhard, Dr.**
Wolfskaul 3

W-5000 Köln 80(DE)

Erfinder: **Jeschke, Peter, Dr.**

Heymannstrasse 38

W-5090 Leverkusen(DE)

Erfinder: **Lindner, Werner, Dr.**

Märchenstrasse 39

W-5000 Köln 80(DE)

Erfinder: **Harder, Achim, Dr.**

Piccoloministrasse 398

W-5000 K b ln 80(DE)

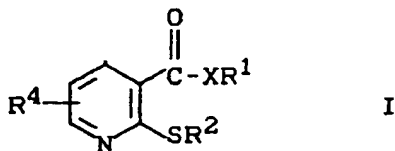
Erfinder: **Méncke, Norbert, Dr.**

Grunder-Mühle 2

W-5090 Leverkusen 3(DE)

54 Verwendung von Substituierten 2-Mercaptonicotinsäurederivaten zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue substituierte 2-Mercaptonicotinsäurederivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

57 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

R¹ für C₁-C₈ Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste steht die gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Aminoacyl, Alkyl, Aralkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Carbonylaryl substituiert sind,

X für O, oder >N-R³ steht,

R² für C₁₋₅-Alkyl, Aralkyl, Alkenyl, Alkinyl steht,

R³ für H, Alkyl steht oder R¹ und R³ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5 oder 6-gliedrigen Heterocyclus stehen, der als weitere Heteroatome O oder N enthalten kann und gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Cyano, Nitro, Amino, Aminoacyl, Phenyl, Alkoxy, Thioalkyl, Aryloxy, Arylthio steht die gegebenenfalls substituiert sind,

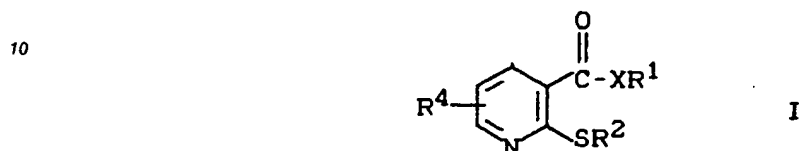
zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue Verbindungen der Formel I sowie deren Herstellung.

EP 0 480 258 A2

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2-Mercaptonicotinsäurederivaten zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue 2-Mercaptonicotinsäurederivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Substituierte 2-Mercaptonicotinsäurederivate sind bereits bekannt. Es ist jedoch nichts über ihre
5 Verwendung gegen Endoparasiten bekannt (Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 20(1985) S. 61-66).

1. Die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



15 in welcher

20 R¹ für C₁-C₈ Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste steht die gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Aminoacyl, Alkylamino, Alkyl, Aralkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, carbonylaryl substituiert sind.

X für 0, oder $\geq N-R^3$ steht.

R² für C₁-₅ Alkyl, Aralkyl, Alkenyl, Alkynyl steht.

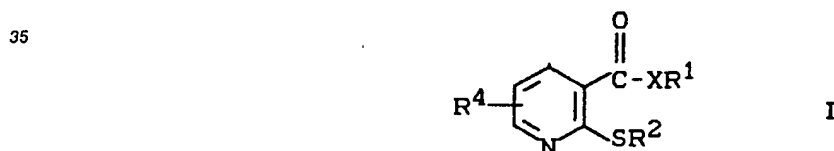
25 R³ für H, Alkyl steht oder R¹ und R³ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5 oder 6-gliedrigen Heterocyclus stehen, der als weitere Heteroatome O oder N enthalten kann und gegebenenfalls durch C₁₋₄ Alkyl substituiert ist,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Cyano, Nitro, Amino, Aminoacyl, Phenyl, Alkoxy, Aryloxy, Thioalkyl, Arylthio steht die gegebenenfalls substituiert sind.

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

30 Die Verbindungen der Formel I sind teilweise bekannt und lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen.

2. Neue substituierte 2-Mercaptonicotinsäurederivate der allgemeinen Formel I



40 in welcher

45 R¹ für Aryl oder Heteroaryl steht die gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Aminoacyl, Alkylamino, Alkyl, Aralkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Carbonylaryl substituiert sind.

X für O, oder den Rest N-R^3 steht,

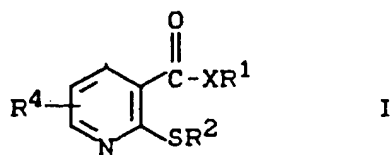
R² für (C₂-C₅)Alkyl, Aralkyl, Alkenyl, Alkynyl steht.

50 R³ für H, Alkyl steht oder R¹ und R³ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5 oder 6-gliedrigen Heterocyclus stehen, der als weitere Heteroatome O oder N enthalten kann und gegebenenfalls durch C₁₋₄ Alkyl substituiert ist,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Nitro, Amino, Aminoacyl, Cyano, Alkoxy, Aryloxy, Thioalkyl, Arylthio oder Phenyl steht die gegebenenfalls substituiert sind.

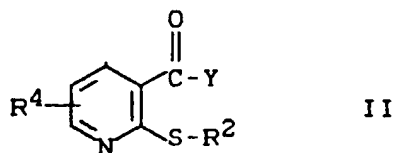
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I

5



in welcher
 10 X, R¹, R², R⁴ die unter 2 angegebene Bedeutung haben,
 dadurch gekennzeichnet, daß man
 a) Verbindungen der Formel II

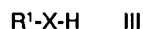
15



20

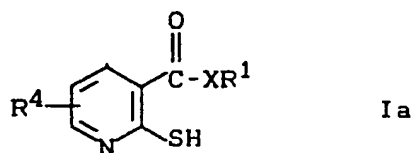
in welcher
 R², R⁴, die oben angegebene Bedeutung besitzen und

25 Y für Halogen steht,
 mit Verbindungen der Formel III



30 in welcher
 R¹, X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
 umgesetzt oder
 b) Verbindungen der Formel Ia

35



40

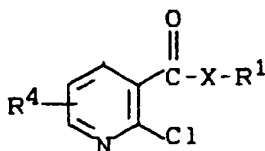
in welcher
 45 R¹, R⁴ und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
 mit Verbindungen der Formel IV



in welcher
 50 R² die oben angegebene Bedeutung besitzt jedoch nicht für Wasserstoff steht und

A für Halogen steht,
 umgesetzt oder
 c) Verbindungen der Formel V

55



V

in welcher

X, R¹, R⁴, die oben angegebene Bedeutung besitzen
mit Verbindungen der Formel VI

R¹-S-H VI

in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt in Gegenwart einer Base umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich hervorragend zur Bekämpfung von Endoparasiten, besonders auf dem Gebiet der Veterinärmedizin.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I in welcher

R¹ für C₁₋₄-Alkyl, Benzyl, Cycloalkyl mit bis zu 8-C-Atomen, Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Benzthiazolyl, Benzimidazolyl steht, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, C₁₋₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind, C₁₋₄-Halogenalkoxy, insbesondere Trifluormethoxy, Fluorchlorethoxy, C₁₋₄-Halogenalkylthio, insbesondere Trifluormethylthio, Fluorchlormethylthio, C₁₋₄-Alkylthio, insbesondere Methylthio, Halogensulfonyl, insbesondere Fluorsulfonyl, Thiophenyl, Chlorsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, insbesondere Methylsulfonyl, C₁₋₄-Halogenalkylsulfonyl, insbesondere Trifluormethylsulfonyl, C₁₋₄-Halogenalkyl, insbesondere Trifluormethyl, Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, NO₂, Cyano, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Halogenalkylamino, Acylamino insbesondere Acetylamino, Phenylthio, Phenoxy, die gegebenenfalls durch einen der oben angegebenen Reste substituiert sind,

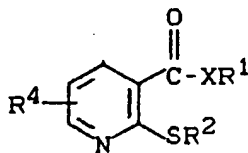
X für O oder den Rest >N-R³ steht,

R² für C₁₋₅-Alkyl, Benzyl, Ethylphenyl, C₂₋₆-Alkenyl steht,

R³ für C₁₋₅-Alkyl steht oder R¹ und R³ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus stehen, der als weitere Heteroatome N oder O enthalten kann,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Phenyl steht das gegebenenfalls durch einen der bei R¹ genannten Reste substituiert ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I



I

in welcher

R¹ die weiter oben angegebene bevorzugte Bedeutung besitzt,

X für O oder den Rest >N-R³ steht,

R² für C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl steht,

R³ für Wasserstoff steht,

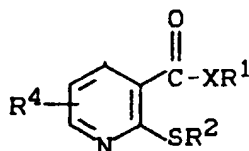
R⁴ für Wasserstoff, Halogen wie Fluor, Chlor, Phenyl, C₁₋₅-Alkyl steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I in welcher

R¹ für C₁₋₆-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Benzyl, Phenylethyl, Propylphenyl, Phenyl, Pyridinyl steht die substituiert sind durch Wasserstoff, Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor, C₁₋₄-Halogenalkyl insbesondere Trifluormethyl, C₁₋₄-Halogenalkylthio, insbesondere SCF₃, C₁₋₄-Alkyl insbesondere Methyl, C₁₋₄-Halogenalkoxy insbesondere OCF₃, Phenoxy, Carbalkoxy,

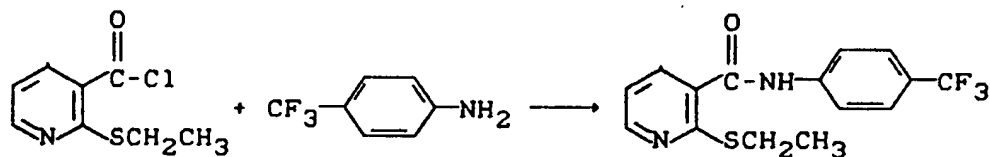
- Cyano, Nitro, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, C₁₋₄-Alkylsulfinyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl,
 X für O oder den Rest >N-R³ steht,
 R² für C₁₋₅-Alkyl insbesondere C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl insbesondere Alkyl steht,
 R³ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,
 5 R⁴ für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Phenyl steht.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel I genannt in welcher die Reste R¹, R², R³, X die angegebene Bedeutung besitzen:



X	R ¹	R ²	R ⁴
NH	Phenyl	CH ₃	6-CH ₃
NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	6-CH ₃
NH	Phenyl	n-C ₃ H ₇	6-CH ₃
NH	Phenyl	n-C ₃ H ₇	5-Cl
NH	4-SCF ₃ -Phenyl	CH ₃	6-CH ₃
25 NH	4-SCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	5-Cl
O	Phenyl	CH ₃	H
O	Phenyl	n-C ₃ H ₇	H
O	Phenyl	n-C ₃ H ₇	5-Cl
O	n-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	H
30 NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	5-Cl
NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	6-Phenyl
NH	Phenyl	n-C ₃ H ₇	6-Phenyl
NH	-CH(CH ₃)Phenyl	CH ₃	5-Cl
NH	-CH(CH ₃)Naphthyl	CH ₃	5-Cl

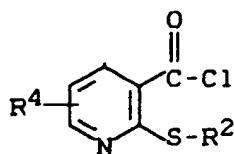
Setzt man in Verfahren (3a) als Verbindung der Formel II 2-Thioethyl-nicotinsäurechlorid und als Verbindung der Formel III 4-Trifluormethylanilin ein, so läßt sich das Verfahren durch folgendes Formelschema darstellen.



Die Verbindungen der Formel II sind teilweise bekannt. Sie können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, z.B. Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 20, (1) 61-66 (1985).

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel II eingesetzt in denen R² und R⁴ die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen besitzen.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel II genannt:



R ²	R ⁴
CH ₃	H
C ₂ H ₅	H
C ₃ H ₇	H
CH ₂ -CH=CH ₂	H
CH ₃	5-Cl
C ₃ H ₇	5-Cl
CH ₃	6-CH ₃
CH ₃	6-Phenyl
C ₃ H ₇	6-(4-Cl-Phenyl)
C ₃ H ₇	6-(4-CF ₃ -Phenyl)
C ₂ H ₅	6-(4-CH ₃ -Phenyl)
C ₃ H ₇	5-Br
CH ₃	5-Br

Die Reaktion wird vorzugsweise unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt.

Als Verdünnungsmittel kommen dabei praktisch alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ketone wie Aceton, Methyl-ethyl-, Methyl-isopropyl- und Methyl-isobutylketon, Ester wie Essigsäuremethylester und -ethylester, Nitrile wie Essigsäuremethylester und -ethylester, Nitrile wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Dimethylacetamid und N-Methyl-pyrrolidon sowie Dimethylsulf-oxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

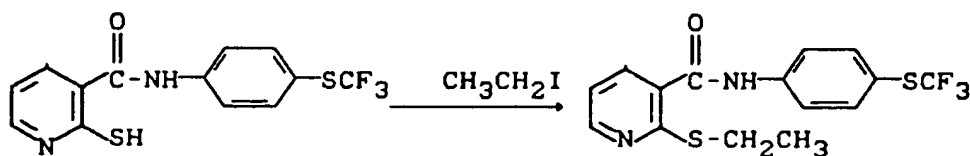
Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen +20°C und +180°C, vorzugsweise zwischen +50°C und +90°C.

Das Verfahren wird durchgeführt, indem etwa äquimolare Mengen der Verbindungen der Formel II und III in einem der angegebenen Verdünnungsmittel zusammengegeben und erhitzt werden. Nach vollendeter Umsetzung wird abgekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Das erfindungsgemäße Verfahren (3a) wird gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels durchgeführt.

Als solche kommen alle üblichen anorganischen oder organischen Basen in Frage, wie beispielsweise Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, tertiäre Amine, wie Triethylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU). Vorzugsweise verwendet man tertiäre Amine, wie beispielsweise Triethylamin.

Setzt man bei Verfahren (3b) als Verbindung der Formel Ia 2-Mercaptonicotinsäure-4-trifluormethylthioanilid und als Verbindung der Formel IV Ethyliodid ein, läßt sich das Verfahren durch folgende allgemeine Formel beschreiben



Die Verbindungen der Formel IV sind bekannt, die Herstellung der Verbindung der Formel Ia wird unter (3c) beschrieben.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel Ia eingesetzt in denen R¹ und R⁴ die bei den Verbindun-

gen der Formel I angegebenen besonders bevorzugten Bedeutungen besitzen.

Die Reaktion wird vorzugsweise unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt.

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (3a) kommen vorzugsweise inerte organische Lösungsmittel infrage.

5 Hierzu gehören insbesondere aliphatische, alicyclische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Petrolether, Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff; Ether, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethyl oder -diethylether; Ketone, wie Aceton oder Butanon; Nitrile, wie Acetonitril oder Propionitril; Amide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Ester, wie Essigsäureethylester oder Basen, wie Pyridin.

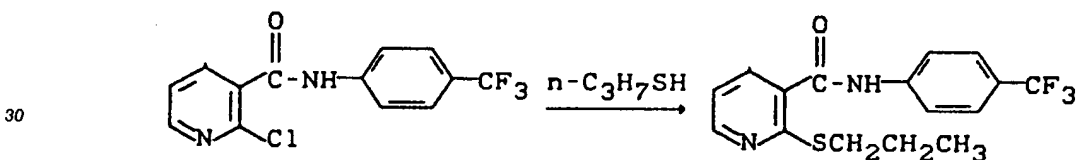
Das erfindungsgemäße Verfahren (3b) wird gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels durchgeführt.

Als solche kommen alle üblichen anorganischen oder organischen Basen in Frage, wie beispielsweise 15 Alkalihydroxide, Alkalicarbonat, tertiäre Amine, wie Triethylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, N,N-Dimethylamino-pyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU). Vorzugsweise verwendet man Alkalicarbonat, wie beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (3a) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen +50 °C und +160 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen +60 °C und +90 °C.

Setzt man bei Verfahren (3c) als Verbindung der Formel V 2-Chlor-6-methylnicotinsäuretrifluormethylanilid ein und als Verbindung der Formel VI Propylmercaptan ein läßt sich das Verfahren durch folgendes Formelschema beschreiben

25



Die Verbindungen der Formel VI sind bekannt; die Verbindungen der Formel V sind bekannt oder 35 können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (Deutsche Offenlegungsschriften DOS 2 611 601, DOS 2 417 216).

Das Verfahren wird durchgeführt, indem etwa äquimolare Mengen der Verbindungen der Formel (V) und (VI) in einem der angegebenen Verdünnungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, zusammenge- 40 geben und erhitzt werden. Nach vollendeter Umsetzung wird abgekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Als Lösungsmittel finden die bei Verfahren (3a) und (3b) vorzugsweise genannten Verwendung. Zusätzlich können Alkohole wie z.B. Ethoxyethanol bevorzugt eingesetzt werden. Als Basen finden die unter Verfahren (3a) und (3b) vorzugsweise Genannten Verwendung. Bevorzugt werden Alkalimetallhydroxide eingesetzt.

45 Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblüttoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, 50 Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllbothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diplogonoporus spp..

55 Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocostoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosoma spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella

spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp.,
 5 Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fascioloides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischöderius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

10 Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp.,
 15 Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyliodopharynx spp., Poterostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protostrongylus spp., Neostongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongylus spp., Parelaphostongylus spp., Crenosoma
 20 spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp..

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp..

25 Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp.,
 30 Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthonorchis spp..

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär,
 35 Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

40 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln,
 45 Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

50 Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele; Emulsionen und Suspension zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser
 55 in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie
 5 Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinu-
 10 söl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den
 15 Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische
 20 Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz
 25 entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden
 30 weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether,
 35 Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen
 50 Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit
 55 Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C_8-2 oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C_8/C_{10} -Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat,

Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₆-C₁₈, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C₁₂-C₁₈, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate,

Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositäts erhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 - 10 Gewichtsprozent.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 5 bis 50 Gewichtsprozent.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Beispiel A

In vivo Nematodentest

Trichostrongylus colubriformis / Schaf

Experimentell mit *Trichostrongylus colubriformis* infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff in Gelatinekapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

- 5 Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis efectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis efectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

10

Wirkstoff Beispiel Nr.	Dosis efectiva in mg/kg
2	10
3	10
7	5
13	10
29	10
87	10

15

20

Beispiel B

In vivo Nematodentest

25

Haemonchus contortus / Schaf

Experimentell mit *Haemonchus contortus* infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff in Gelatinekapseln oral appliziert.

- 30 Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Würmer vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis efectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis efectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

35

Wirkstoff Beispiel Nr.	Dosis efectiva in mg/kg
1	10
2	10
6	5
7	10
9	10
24	10
29	10

40

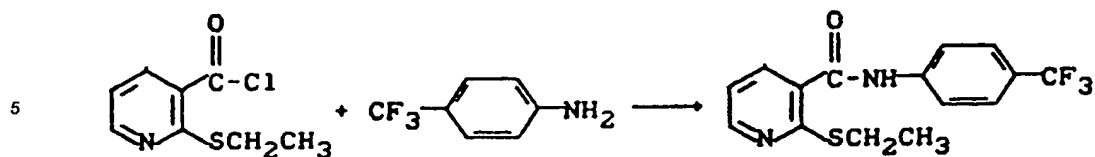
45

Herstellungsbeispiele

50

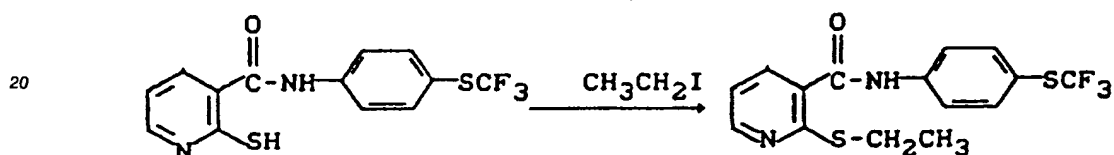
Beispiel für Verfahren 3a

55



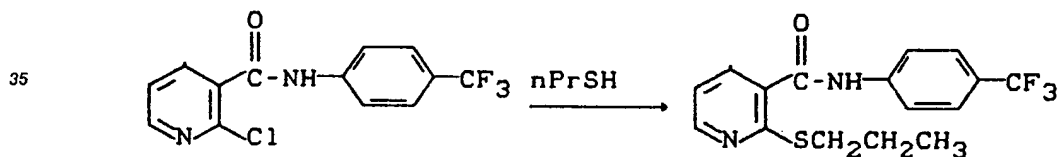
10 8,7 g (43 mmol) Ethylmercaptonicotinsäurechlorid werden in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und mit 7,0 g (43 mmol) 4-Trifluormethylanilin und 4,4 g Triethylamin gelöst in 50 ml THF versetzt. Man rührt bei Rückflußtemperatur 3 h, läßt abkühlen, verdünnt mit Wasser und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Nach der Trocknung resultieren 11,8 g (84%) des Ethylmercaptonicotinsäureanilids.

15 Beispiel für Verfahren 3b



25 14,3 g (48 mmol) Mercaptonicotinsäureanilid werden in 150 ml trockenem Methanol gelöst und mit 1,92 g (48 mmol) NaOH versetzt. Man rührt 10 min bei RT nach und tropft dann 7,1 g (56 mmol) Ethyliodid in 50 ml Methanol zu. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur nach versetzt mit Wasser und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man erhält 12,5 g (73%) der Ethylmercaptoverbindung.

30 Beispiel für Verfahren 3c

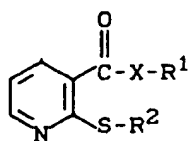


40 1,9 g (25 mmol) n-Propylmercaptan werden in 100 ml Ethoxyethanol gelöst und mit 1,4 g (25 mmol) KOH versetzt. Zu dieser Lösung tropft man 7,6 g (25 mmol) Chlornicotinsäureanilid und rührt 2 h bei 80 °C nach. Man kühlt ab und gibt Wasser zu. Ausgefallener Feststoff wird abgesaugt. Man erhält so 6,6 g (77%) Thiopropylnicotinsäureanilid.

45 Analog zu diesen Verfahren können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

50

55



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
1	NH	Phenyl	CH ₃	164
2	NH	Phenyl	n-C ₃ H ₇	121
3	NH	Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	137
4	NH	2-Cl-Phenyl	CH ₃	102
5	NH	2-Cl-Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	91
6	NH	2-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	98
7	NH	4-Cl-Phenyl	CH ₃	158
8	NH	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	138
9	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	138
10	NH	2-OCF ₃ -Phenyl	CH ₃	120
11	NH	2-OCF ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	100
12	NH	3-CF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	86
13	NH	4-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	143
14	NH	2-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	110
15	NH	Phenyl	C ₂ H ₅	157
16	NH	4-CF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	154
17	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	156
18	NH	2-OCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	103

EP 0 480 258 A2

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	19	NH	2-OCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	90
	20	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	121
	21	NH	Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	91
10	22	NH	2-Cl-Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	82
	23	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	130
	24	NH	Phenyl	C ₂ H ₅	157
15	25	NH	4-CF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	154
	26	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	156
	27	NH	2-OCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	103
20	28	NH	2-OCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	90
	29	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	121
25	30	NH	Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	91
	31	NH	2-Cl-Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	82
	32	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	130
30	33	NH	2-OCF ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	80
	34	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	CH ₃	158
	35	NH	2-CH ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	114
35	36	NH	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	128
	37	NH	2-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	139
40	38	NH	2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	105

45

50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	39	NH	4-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	123
	40	NH	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	127
10	41	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	128
	42	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₅ H ₁₁	107
	43	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	CH ₃	169
15	44	NH	3-Cl, 2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	93
	45	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	102
20	46	NH	3-Cl, 2-CH ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	63
	47	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -CH=CH ₂	122
	48	NH	2-CF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	93
25	49	NH	2-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	151
	50	NH	3-CF ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	
30	51	NH	3-CF ₃ -Phenyl	CH ₃	121
	52	NH	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	176
	53	NH	2-CH ₃ , Cl-Phenyl	CH ₃	128
35	54	NH	2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	120
	55	NH	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	74
40	56	NH	2-Cl, 3-CH ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	
	57	NH	3-CF ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	
	58	NH	i-C ₃ H ₇	CH ₃	138
45	59	NH	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	107
	60	NH	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	61

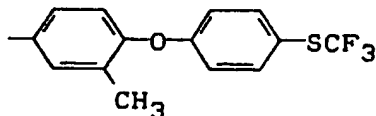
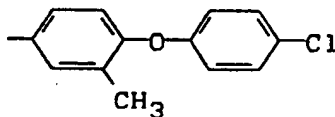
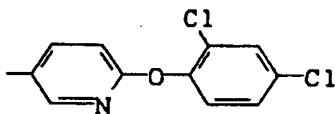
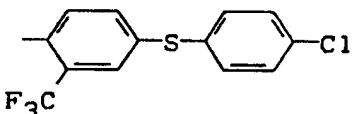
50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	61	NH	t-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	141
	62	NH	i-C ₃ H ₇	CH ₂ -CH=CH ₂	92
10	63	NH	n-C ₄ H ₉	CH ₂ -CH=CH ₂	47
	64	NH	n-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	52
	65	NH	i-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	82
15	66	NH	n-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	49
	67	NH	t-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	116
20	68	NH	n-C ₅ H ₉	n-C ₃ H ₇	
	69	NH	t-C ₄ H ₉	CH ₃	131
	70	NH	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	58
25	71	NH	t-C ₄ H ₉	CH ₂ -CH=CH ₂	110
	72	NH	n-C ₅ H ₁₁	CH ₂ -CH=CH ₂	97
30	73	NH	n-C ₄ H ₉	CH ₃	58
	74	NH	i-C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁	62
	75	NH	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	
35	76	NH	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₄ H ₉	
	77	NH	i-C ₃ H ₇	n-C ₅ H ₁₁	99
40	78	NH	4-F, 3-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	153
	79	NH	2,5-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	142
	80	NH	2,3-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	126
45	81	NH	3-Cl, 4-F-Phenyl	n-C ₃ H ₇	126

50

55

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]	
5	82	NH	3-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	129
10	83	NH		CH ₃	163
15	84	NH		CH ₃	121
20	85	NH		CH ₃	156
25	86	NH	3-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	125
30	87	NH		CH ₃	132
35	88	NH	3-Cl-Phenyl	CH ₃	98
	89	NH	2-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	104
	90	NH	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	101
40	91	NH	2-Cl-Phenyl	-CH ₂ -Phenyl	126
	92	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	108
	93	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	123
	94	NH	4-CF ₃ -Phenyl	CH ₃	96
	95	NH	-CH ₂ -Phenyl	CH ₃	112
45	96	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	CH ₃	109

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	97	NH	-CH(CH ₂) ₂ -Phenyl	CH ₃	105
	98	NH	3,4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	98
10	99	NH	2,4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	113
	100	NH	2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	108
	101	NH	2-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	133
15	102	NH	2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	77
	103	NH	3-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	82
20	104	NH	4-F-Phenyl	n-C ₃ H ₇	87
	105	NH	2-F-Phenyl	n-C ₃ H ₇	102
	106	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	95
25	107	NH	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	103
	108	NH	4-C ₂ H ₅ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	97
30	109	NCH ₃	Phenyl	n-C ₃ H ₇	Ö1
	110	NH	3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	84
	111	NH	4-Biphenyl	n-C ₃ H ₇	134
35	112	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	92
	113	NH	1-Naphthyl	n-C ₃ H ₇	141
40	114	NH	3,4-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	105
	115	NH	2-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	118
	116	NH	2-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	126
45	117	NH	3-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	96

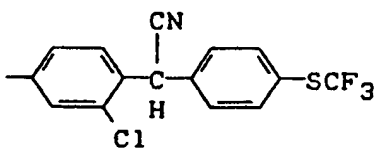
50

55

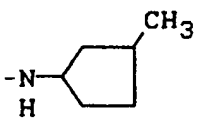
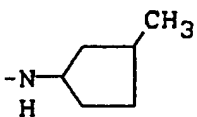
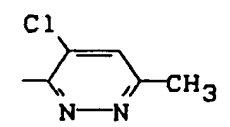
	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	118	NH	4-F-Phenyl	C ₂ H ₅	101
	119	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	102
10	120	NH	4-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	97
	121	NH	3-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	95
	122	NH	-CH(CH ₃)-(4-Biphenyl)	C ₂ H ₅	139
15	123	NH	-CH(CH ₃)-(4-Cl-Phenyl)	C ₂ H ₅	94
	124	NH	-CH(CH ₃)-(4-C ₂ H ₅ -Phenyl)	C ₂ H ₅	103
20	125	NH	4-NHCOCH ₃ -Phenyl	CH ₃	255
	126	NH	4-NHCOCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	212
	127	NH	4-SO ₂ CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	165
25	128	NH	4-SCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	126
	129	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	112
30	130	NH	4-CO ₂ CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	119
	131	NH	4-F-Phenyl	CH ₃	165
	132	NH	4-CO ₂ CH ₃ -Phenyl	CH ₃	118
35	132	NH	4-CO ₂ CH ₃ -Phenyl	CH ₃	118
	133	NH	4-CN-Phenyl	n-C ₃ H ₇	103
40	134	NH	4-NO ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	115
	135	NH	4-CN-Phenyl	CH ₃	179
	136	NH	4-NO ₂ -Phenyl	CH ₃	143
45	137	NH	4-SO ₂ CH ₃ -Phenyl	CH ₃	121
	138	NH	4-SCH ₃ -Phenyl	CH ₃	175

50

55

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
139	NH		CH ₃	175
140	NH	2-CH ₃ , 3-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	92
141	NH	-CH ₂ -(2-Cl-Phenyl)	C ₂ H ₅	101
142	NH	-CH ₂ -(2-Cl-Phenyl)	n-C ₃ H ₇	99
143	NH	-CH ₂ -(2-Cl-Phenyl)	n-C ₅ H ₁₁	96
144	NH	-CH ₂ -(2-Cl-Phenyl)	CH ₃	112
145	NH	-CH ₂ -(2-Cl-Phenyl)	CH ₂ -CH=CH ₂	74
146	NH	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	Ö1
147	NH	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-n-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	Ö1
148	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	92
149	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	88
150	NH	-CH ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	116
151	NH	2,4,6-Cl ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	62
152	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	127
153	NH	2,6-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	Ö1
154	NH	-CH ₂ -Phenyl	CH ₃	122
155	NH	-CH ₂ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	91
156	NH	-CH ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	122
157	NH	4-F-Phenyl	n-C ₃ H ₇	112
158	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	135

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5				
159	NH	2,4,6-Cl ₃ -Phenyl	CH ₃	182
160	NH	2,4,6-Cl ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	64
10	161	NH	-CH ₂ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂ 117
162	NH	2,6-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	Ö1
163	NH	4-F-Phenyl	C ₂ H ₅	99
15	164	NH	4-Cl, 2-F-Phenyl	n-C ₃ H ₇ 96
165	NH	3-Cl, 2-NO ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	109
20	166	NH	2,4-F ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇ 110
167	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	n-C ₃ H ₇	109
168	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	111
25	169	NH	4-F-Phenyl	CH ₃ 168
170	NH	4-F-Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	82
30	171	NH	2,4-F ₂ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂ 96
172	NH	4-F-Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	112
173	NH	2-Cl, 4-F-Phenyl	C ₂ H ₅	114
35	174	NH	3-Cl, 2-NO ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅ 112
175	NH	2,4-F ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	113
40	176	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	C ₂ H ₅ 98
177	NH	4-Cl, 2-F-Phenyl	CH ₃	130
178	NH	3-Cl, 2-NO ₂ -Phenyl	CH ₃	211
45	179	NH	2,4-F ₂ -Phenyl	CH ₃ 105
50				
55				

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	180	NH	Pyrid-2-yl	CH ₂ -CH=CH ₂ 96
	181	NH	2-F, 4-Cl-Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂ 82
10	182	NH	Pyrid-2-yl	n-C ₅ H ₁₁ 81
	183	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂ 106
	184	NH	2,4-F ₂ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁ 87
15	185	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	n-C ₅ H ₁₁ 106
20	186	NH		C ₂ H ₅ 81
25	187	NH		n-C ₃ H ₇ 81
	188	NH	-(CH ₂) ₂ -N-(3,4-Cl ₂ -Phenyl) C ₂ H ₅	117
30	189	NH	-(CH ₂) ₂ -N-(3,4-Cl ₂ -Phenyl) n-C ₃ H ₇	110
35	190	NH		C ₂ H ₅ 87
40	191	NH	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-Phenyl	C ₂ H ₅ 75
	192	NH	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-Phenyl	n-C ₃ H ₇ 69
	193	O	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇ 67
45	194	O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ 62

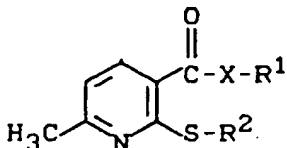
50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	195	0	CH ₃	n-C ₃ H ₇	115
	196	0	CH ₃	CH ₃	58
10	197	0	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	Ö1
	198	0	CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	Ö1
	199	0	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	Ö1
15	200	0	C ₂ H ₅	CH ₃	44
	201	0	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	
20	202	0	Phenyl	CH ₃	86
	203	0	Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	
	204	0	Phenyl	n-C ₃ H ₇	58
25	205	0	Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	41
	206	0	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	101
30	207	0	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	56
	208	0	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	32
	209	0	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	Ö1
35	210	0	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	73
	211	0	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	100
40	212	0	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₂	85
	213	0	4-Cl-Phenyl	n-C ₅ H ₁₁	Ö1
	214	0	4-Cl-Phenyl	CH ₂ -CH=CH ₃	42
45	215	0	4-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	69

50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	216	O	2-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	Ö1
	217	O	4-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	66
10	218	O	i-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	42
	219	O	4-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	42
15					
20	220	NH	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	159
	221	NH	4-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	155
25	222	NH	2-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	145
	223	NH	2-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	111
30	224	NH	2-CH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	116
	225	NH	2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	99
	226	NH	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	129
35	227	NH	4-CH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	113
	228	NH	Phenyl	CH ₃	159
40	229	NH	Phenyl	C ₂ H ₅	135
	230	NH	Phenyl	n-C ₃ H ₇	153
	231	NH	Phenyl	i-C ₃ H ₇	119
45	232	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	94

50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	233	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	Ö1
	234	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	Ö1
	235	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	Ö1
10	236	NH	2,3-(CH ₃) ₂ -Phenyl	CH ₃	153
	237	NH	2,3-(CH ₃) ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	146
15	238	NH	2,3-(CH ₃) ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	130
	239	NH	2,3-(CH ₃) ₂ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	126
	240	NH	3,4-(CH ₃) ₂ -Phenyl	CH ₃	147
20	241	NH	3,4-(CH ₃) ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	127
	242	NH	3,4-(CH ₃) ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	112
25	243	NH	3,4-(CH ₃) ₂ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	87
	244	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	156
	245	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	143
30	246	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	145
	247	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	147
35	248	NH	2-Cl-Phenyl	CH ₃	129
	249	NH	2-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	106
	250	NH	2-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	87
40	251	NH	2-Cl-Phenyl	i-C ₃ H ₇	72
	252	NH	3-Cl-Phenyl	CH ₃	157

45

50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	253	NH	3-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	123
	254	NH	3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	96
10	255	NH	3-Cl-Phenyl	i-C ₃ H ₇	Ö1
	256	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	CH ₃	162
	257	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	143
15	258	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	116
	259	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	98
20	260	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	CH ₃	168
	261	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	152
	262	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	130
25	263	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	123
	264	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	CH ₃	159
30	265	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	100
	266	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	103
	267	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	108
35	268	NH	4-CF ₃ -Phenyl	CH ₃	151
	269	NH	4-CF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	154
40	270	NH	4-CF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	154
	271	NH	4-CF ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	129
	272	NH	4-Cl-Phenyl	CH ₃	142
45	273	NH	4-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	128

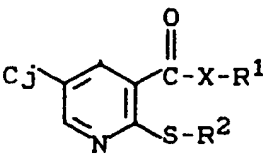
50

55

	Bsp. X Nr.		R ¹	R ²	Fp [°C]
5	274	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	117
	275	NH	2-Cl, 6-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	99
10	276	NH	3,5-(CF ₃) ₂ -Phenyl	CH ₃	145
	277	NH	3,5-(CF ₃) ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	151
	278	NH	-CH ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	93
15	279	NH	-CH-Phenyl	n-C ₃ H ₇	81
	280	NH	$\begin{array}{c} \equiv \\ \text{CH}_3 \\ \text{-CH-Phenyl} \end{array}$	n-C ₃ H ₇	81
20	281	NH	$\begin{array}{c} \blacktriangle \\ \text{CH}_3 \\ \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Phenyl} \end{array}$	n-C ₃ H ₇	79
	282	NH	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	63
25	283	NH	i-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	85
	284	NH	i-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	73
30	285	NH	t-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	55
	286	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	123
	287	NH	Cy-C ₅ H ₉	n-C ₃ H ₇	85
35	288	NH	Cy-C ₃ H ₅	n-C ₃ H ₇	122
	289	NH	$\begin{array}{c} \blacktriangle \\ \text{-CH-Cy-C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	n-C ₃ H ₇	116
40	290	NH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{-C-Cy-C}_6\text{H}_{11} \\ \equiv \end{array}$	n-C ₃ H ₇	116
	291	NH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{2-CH}_3, \text{ 3-F-Phenyl} \end{array}$	n-C ₃ H ₇	110
45	292	NH	2-CH ₃ , 3-F-Phenyl	CH ₃	164

50

55

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5				
293	NH	2-CH ₃ , 3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	109
294	NH	2,3-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	103
10				
				
15				
295	NH	4-Cl-Phenyl	CH ₃	205
296	NH	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	173
20				
297	NH	4-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	188
298	NH	4-CH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	145
25				
299	NH	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	147
300	NH	3-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	154
301	NH	3-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	129
30				
302	NH	3-OCH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	103
303	NH	3-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	125
35				
304	NH	4-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	190
305	NH	4-Cl-Phenyl	i-C ₃ H ₇	187
306	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₄ H ₉	146
40				
307	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	166
308	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	148
45				
309	NH	3-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	141
50				
55				

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5				
310	NH	i-C ₃ H ₇	CH ₃	162
311	NH	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	140
10				
312	NH	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	121
313	NH	i-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	140
314	NH	i-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	126
15				
315	N	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-O-CH-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	108
20				
316	N	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-O-CH-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅	82
25				
317	N	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-O-CH-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	i-C ₃ H ₇	
318	N	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-O-CH-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	n-C ₄ H ₉	43
30				
319	N	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-CH-O-CH-CH}_2\text{-} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	n-C ₃ H ₇	Ö1
35				
320	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	CH ₃	188
321	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	161
40				
322	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	118
323	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	145
324	NH	3,4-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	135
45				
325	NH	-CH ₂ -Phenyl	CH ₃	151
50				
55				

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	325	NH	-CH ₂ -Phenyl	CH ₃	151
	326	NH	-CH ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	142
10	327	NH	-CH ₂ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	117
	328	NH	-CH ₂ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	132
	329	NH	-CH ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	155
15	330	NH	4-F-Phenyl	CH ₃	193
	331	NH	4-F-Phenyl	C ₂ H ₅	178
20	332	NH	4-F-Phenyl	i-C ₃ H ₇	161
	333	NH	4-F-Phenyl	n-C ₄ H ₉	146
	334	NH	4-F-Phenyl	n-C ₃ H ₇	155
25	335	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	CH ₃	171
	336	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	161
30	337	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	123
	338	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	135
	339	NH	4-SCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	134
35	340	N	$-(CH_2)_2-\underset{\begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array}}{N}-(CH_2)_2-$	CH ₃	107
40	341	N	$-(CH_2)_2-\underset{\begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array}}{N}-(CH_2)_2-$	C ₂ H ₅	73
45	342	N	$-(CH_2)_2-\underset{\begin{array}{c} \\ CH_3 \end{array}}{N}-(CH_2)_2-$	i-C ₃ H ₇	87

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	343	N	$-(CH_2)_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{N}-(CH_2)_2-$	n-C ₄ H ₉	73
10	344	N	$-(CH_2)_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{N}-(CH_2)_2-$	n-C ₃ H ₇	87
	345	NH	Phenyl	CH ₃	188
15	346	NH	Phenyl	C ₂ H ₅	180
	347	NH	Phenyl	i-C ₃ H ₇	124
	348	NH	Phenyl	n-C ₄ H ₉	130
20	349	NH	Phenyl	n-C ₃ H ₇	142
	350	NH	2-Cl-Phenyl	CH ₃	174
25	351	NH	2-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	154
	352	NH	2-Cl-Phenyl	1-C ₃ H ₇	111
	353	NH	2-Cl-Phenyl	n-C ₄ H ₉	138
30	354	NH	2-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	125
	355	NH	3-Cl-Phenyl	CH ₃	162
35	356	NH	3-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	159
	357	NH	3-Cl-Phenyl	1-C ₃ H ₇	99
	358	NH	3-Cl-Phenyl	n-C ₄ H ₉	100
40	359	NH	3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	120
	360	NH	2-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	184

45

50

55

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5				
361	NH	2-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	165
362	NH	2-CH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	139
10				
363	NH	2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	155
364	NH	2-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	154
365	NH	3-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	179
15				
366	NH	3-CH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	147
367	NH	3-CH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	106
20				
368	NH	3-CH ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	118
369	NH	3-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	140
370	NH	-CH(CH ₃)-(4-CH ₃ -Phenyl)	CH ₃	154
25				
371	NH	-CH(CH ₃)-(4-CH ₃ -Phenyl)	C ₂ H ₅	144
372	NH	-CH(CH ₃)-(4-CH ₃ -Phenyl)	i-C ₃ H ₇	132
30				
373	NH	-CH(CH ₃)-(4-CH ₃ -Phenyl)	n-C ₄ H ₉	149
374	NH	-CH(CH ₃)-(4-CH ₃ -Phenyl)	n-C ₃ H ₇	133
375	NH	CH ₃	CH ₃	159
35				
376	NH	CH ₃	C ₂ H ₅	146
377	NH	CH ₃	i-C ₃ H ₇	81
40				
378	NH	CH ₃	n-C ₄ H ₉	100
379	NH	CH ₃	n-C ₃ H ₇	119
380	N	-(CH ₂) ₅ -	CH ₃	78
45				
381	N	-(CH ₂) ₅ -	C ₂ H ₅	74
50				
55				

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	382	N	-(CH ₂) ₅ -	i-C ₃ H ₇	68
	383	N	-(CH ₂) ₅ -	n-C ₄ H ₉	Ö1
	384	N	-(CH ₂) ₅ -	n-C ₃ H ₇	Ö1
10	385	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	115
	386	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅	92
15	387	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	i-C ₃ H ₇	78
	388	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	n-C ₄ H ₉	68
	389	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	n-C ₃ H ₇	52
20	390	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	CH ₃	172
	391	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	C ₂ H ₅	142
25	392	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	i-C ₃ H ₇	131
	393	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	n-C ₄ H ₉	124
	394	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	n-C ₃ H ₇	144
30	395	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	CH ₃	90
	396	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	C ₂ H ₅	92
35	397	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	i-C ₃ H ₇	71
	398	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	n-C ₄ H ₉	83
	399	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	n-C ₃ H ₇	81
40	400	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	CH ₃	195
	401	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	178

45

50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	402	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	i-C ₃ H ₇	160
	403	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₄ H ₉	142
10	404	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	155
	405	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	122
	406	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	94
15	407	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	101
	408	NH	2-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	97
20	409	NH	2,3-(CH ₃) ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	105
	410	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	191
	411	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	189
25	412	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	1-C ₃ H ₇	134
	413	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	145
30	414	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	143
	415	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	CH ₃	171
	416	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	160
35	417	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	113
	418	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	134
40	419	NH	4-OCF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	160
	420	NH	4-CF ₃ -Phenyl	CH ₃	185
	421	NH	4-CF ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	202
45	422	NH	4-CF ₃ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	162
	423	NH	4-CF ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	150

50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	424	NH	4-CF ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	177
	425	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	CH ₃	181
10	426	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	C ₂ H ₅	145
	427	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	i-C ₃ H ₇	112
	428	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	128
15	429	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	126
	430	NH	-CH(CH ₃)-(4-Cl-Phenyl)	CH ₃	166
20	431	NH	-CH(CH ₃)-(4-Cl-Phenyl)	C ₂ H ₅	143
	432	NH	-CH(CH ₃)-(4-Cl-Phenyl)	i-C ₃ H ₇	144
	433	NH	-CH(CH ₃)-(4-Cl-Phenyl)	n-C ₄ H ₉	134
25	434	NH	-CH(CH ₃)-(4-Cl-Phenyl)	n-C ₃ H ₇	126
	435	O	Phenyl	CH ₃	90
30	436	O	Phenyl	C ₂ H ₅	91
	437	O	Phenyl	i-C ₃ H ₇	88
	438	O	Phenyl	n-C ₄ H ₉	48
35	439	O	Phenyl	n-C ₃ H ₇	69
	440	O	4-Cl-Phenyl	CH ₃	112
40	441	O	4-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	122
	442	O	4-Cl-Phenyl	i-C ₃ H ₇	77
	443	O	4-Cl-Phenyl	n-C ₄ H ₉	61
45	444	O	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	70

50

55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	Fp [°C]
5	445	O	2-Cl-Phenyl	CH ₃	106
	446	O	2-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	121
10	447	O	2-Cl-Phenyl	i-C ₃ H ₇	94
	448	O	2-Cl-Phenyl	n-C ₄ H ₉	79
	449	O	2-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	98
15	450	O	3-Cl-Phenyl	CH ₃	132
	451	O	3-Cl-Phenyl	C ₂ H ₅	123
20	452	O	3-Cl-Phenyl	i-C ₃ H ₇	66
	453	O	3-Cl-Phenyl	n-C ₄ H ₉	91
	454	O	3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	109
25	455	O	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	95
	456	O	4-OCH ₃ -Phenyl	C ₂ H ₅	83
30	457	O	4-OCH ₃ -Phenyl	1-C ₃ H ₇	Ö1
	458	O	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₄ H ₉	57
	459	O	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	65

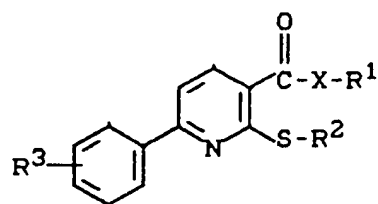
35

40

45

50

55



Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	R ³	Fp [°C]
460	NH	3-Cl-Phenyl	CH ₃	4-Cl	179
461	NH	3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	H	139
462	NH	Phenyl	CH ₃	H	193
463	NH	Phenyl	n-C ₃ H ₇	H	200
464	NH	4-CH ₃ -Phenyl	CH ₃	H	224
465	NH	4-CH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	H	204
466	NH	3-Cl-Phenyl	CH ₃	H	143
467	NH	3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	4-Cl	167
468	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	H	223
469	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	H	201
470	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	CH ₃	H	198
471	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	n-C ₃ H ₇	H	198
472	NH	4-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	H	116
473	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	CH ₃	H	124
474	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	114
475	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	CH ₃	H	190

Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	R ³	Fp [°C]
5					
476	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	127
477	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	n-C ₃ H ₇	H	68
10					
478	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	CH ₃	H	205
479	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	H	178
480	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	H	105
15					
481	NH	CH ₃	CH ₃	H	191
482	NH	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	170
20					
483	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	4-Cl	263
484	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	4-Cl	207
485	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	CH ₃	4-Cl	
25					
486	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	n-C ₃ H ₇	4-Cl	151
487	NH	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	CH ₃	4-Cl	125
30					
488	NH	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	n-C ₃ H ₇	4-Cl	116
489	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	CH ₃	4-Cl	232
490	NH	2,4-Cl ₂ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	4-Cl	182
35					
491	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	4-Cl	131
492	N	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	n-C ₃ H ₇	4-Cl	Ö1
40					
493	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	CH ₃	4-Cl	205
494	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	4-Cl	230
495	NH	CH ₃	CH ₃	4-Cl	205
45					
496	NH	CH ₃	n-C ₃ H ₇	4-Cl	183

50

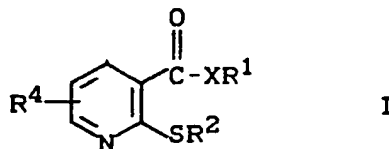
55

	Bsp. Nr.	X	R ¹	R ²	R ³	Fp [°C]
5	497	NH	3-Cl-Phenyl	CH ₃	4-CH ₃	196
	498	NH	3-Cl-Phenyl	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃	162
	499	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	CH ₃	4-CH ₃	219
10	500	NH	4-OCH ₃ -Phenyl	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃	191
	501	NH	-CH(CH ₃)-Phenyl	CH ₃	4-CH ₃	182
15	502	NH	-CH(CH ₂)-Phenyl	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃	149
	503	NH	n-C ₈ H ₁₇ enyl	CH ₃	4-CH ₃	119
	504	NH	n-C ₈ H ₁₇ enyl	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃	104
20	505	NH	Cy-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃	193

25 Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

30



35

in welcher

R¹ für C₁-C₈-Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste steht die gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Aminoacyl, Alkyl, Aralkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Carbonylaryl

40

substituiert sind,

45

X für O, oder >N-R³ steht,R² für C₁-5-Alkyl, Aralkyl, Alkenyl, Alkynyl steht,

R³ für H, Alkyl steht oder R¹ und R³ gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5 oder 6-gliedrigen Heterocyclus stehen, der als weitere Heteroatome O oder N enthalten kann und gegebenenfalls durch C₁-4-Alkyl substituiert ist,

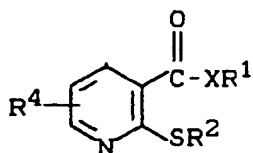
50

R⁴ für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Cyano, Nitro, Amino, Aminoacyl, Phenyl, Alkoxy, Aryloxy, Thioalkyl, Arylthio steht die gegebenenfalls substituiert sind,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

2. Neue substituierte 2-Mercaptonicotinsäurederivate der allgemeinen Formel I

55



I

in welcher

R^1 für Aryl oder Heteroaryl steht, die gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Amino, Alkylamino, Aminoacyl, Alkyl, Aralkyl, Halogenalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Halogenalkoxy, Alkylthio, Arylthio, Alkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl, Halogenalkylsulfonyl, Carbonylaryl substituiert sind.

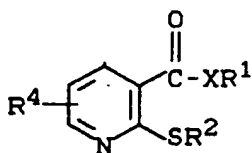
X für O, oder den Rest $>\text{N-R}^3$ steht,

R^2 für $\text{C}_2\text{-C}_5$ -Alkyl, Aralkyl, Alkenyl, Alkynyl steht,

R^3 für H, Alkyl oder R^1 und R^3 gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5 oder 6-gliedrigen Heterocyclus stehen, der als weitere Heteroatome O oder N enthalten kann und gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-}_4$ -Alkyl substituiert ist,

R^4 für Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Halogenalkyl, Nitro, Amino, Aminoacyl, Cyano, Alkoxy, Aryloxy, Thioalkyl, Arylthio oder Phenyl steht die gegebenenfalls substituiert sind.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I



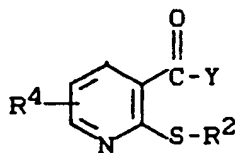
I

in welcher

X , R^1 , R^2 , R^4 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II



II

in welcher

R^2 , R^4 , die oben angegebene Bedeutung besitzen und

Y für Halogen steht,

mit Verbindungen der Formel III

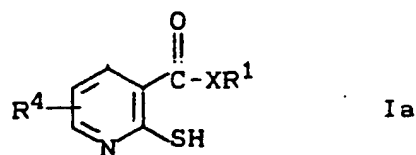
$\text{R}^1\text{-X-H}$ III

in welcher

R^1 , X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

umsetzt oder

b) Verbindungen der Formel Ia



10 in welcher

R¹, R⁴ und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

15 mit Verbindungen der Formel IV

R²A IV

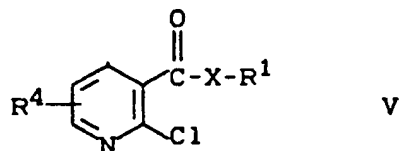
in welcher

20 R² die oben angegebene Bedeutung besitzt jedoch nicht für Wasserstoff steht und

A für Halogen steht,

umsetzt oder

c) Verbindungen der Formel V



in welcher

35 X, R¹, R⁴, die oben angegebene Bedeutung besitzen

mit Verbindungen der Formel VI

R¹-S-H VI

40 in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung besitzt in Gegenwart einer Base umsetzt.

- 45 4. Endoparasitizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem substituierten 2-Mercaptonicotinsäurederivat der Formel (I) gemäß Anspruch 1.
5. Verfahren zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte 2-Mercaptonicotinsäurederivate der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt.
- 50 6. Verwendung von substituierten 2-Mercaptonicotinsäurederivaten der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.

55